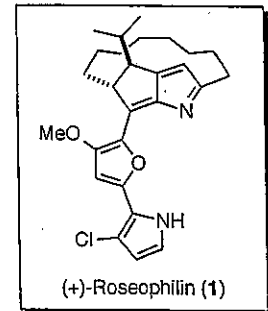


審査の結果の要旨

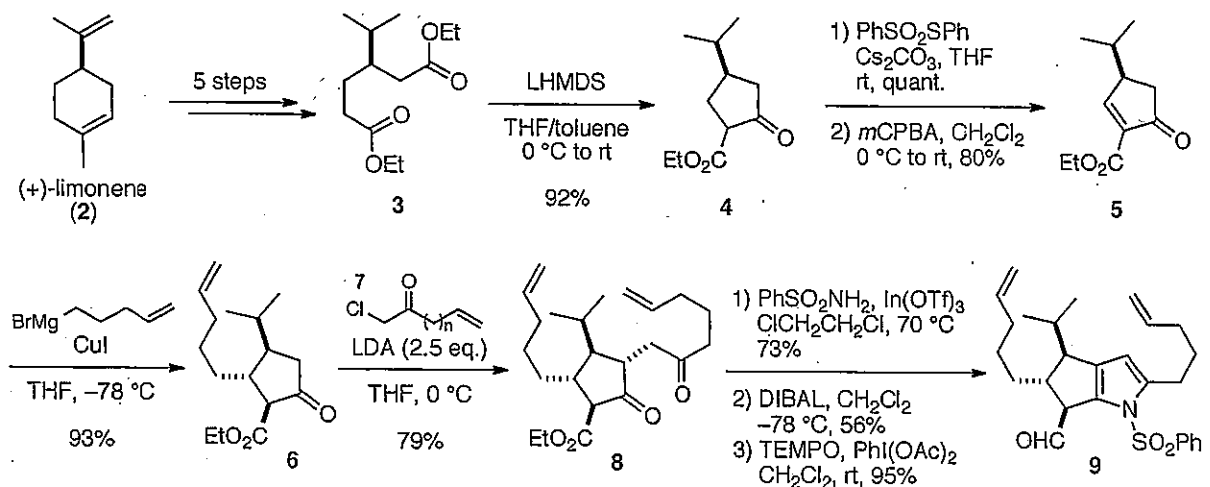
氏名 岩井 ゆり

(+)-Roseophilin (1)は1992年に瀬戸らによって放線菌(*Streptomyces griseoviridis*)より単離・構造決定されたアルカロイドであり、特定の腫瘍細胞に対して細胞毒性を有することが知られている。また、本化合物は、13員環中にアザフルベン骨格を含み、さらにフラン、ピロールが共役鎖を形成するという特徴的な構造を有しているため、多くの合成化学者達の興味を惹き付けてきた。初の全合成は、1998年にFürstnerらによって達成され、現在までに他3例の全合成が報告されているが、その他多くの研究グループにおいては、Fürstnerらの中間体の合成を目指した形式全合成報告である。岩井は、これまでの合成研究において、Fürstnerらの中間体を用いた炭素-炭素結合構築反応の再現性に問題点があることに注目した。そこで岩井は、この問題を解決すべく、Fürstnerらの中間体を経ない合成ルートの開発を目指して研究に着手した。



まず、岩井は鍵中間体であるアルデヒド9をScheme 1に示す方法で合成した。出発原料としては市販の(+)-limonene (2)を用い、イソプロペニル基の還元と酸化的な解裂を伴う5段階でジエステル3を合成した。続いて、Dieckmann縮合反応によってシクロペンタノン4へと変換した。さらに2段階で不飽和ケトンへと酸化した後、イソプロピル基の立体障害を利用したアルキル銅試薬の共役付加反応により、一本目のアルキル鎖を立体選択的に導入することで、3置換シクロペンタノン6をジアステレオ選択的に合成した。さらにβ-ケトエステル由来のジアニオンからα-クロロケトン7への求核置換反応によりジケトン8を得た。続いて、8に対してルイス酸存在下、ベンゼンスルホンアミドを作用させることでピロールの構築を行い、エトキシカルボニル基の還元と生じたアルコールの酸化により望みのアルデヒド9を合成することに成功した。

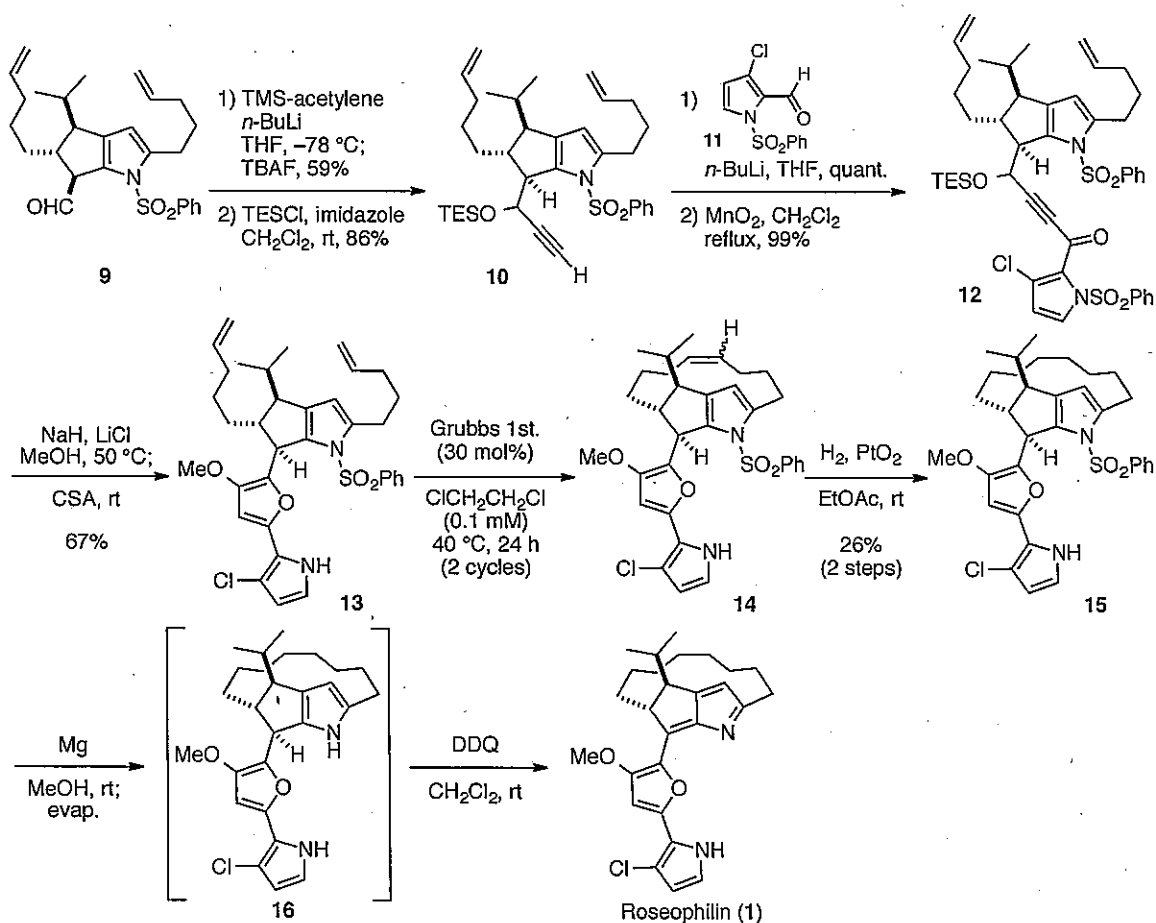
Scheme 1



次に、共役複素環の中央に位置するメトキシフランユニットを構築するため、その前駆体として設定したγ-ヒドロキシイノン12の合成を行い(+)-Roseophilin (1)の合成に向けた変換反応の検討を行った (Scheme 4)。まず、アルデヒド9に対するTMS-アセチレンの付加とその後の変換によりTES基で保護されたプロパルギルアルコール10を合成した。続いて、3-クロロ-2-ホルミルピロール(11)への付加反応と続く酸化反応により、望みのγ-

ヒドロキシイノン **12** を高収率で得ることに成功した。続いて、得られた γ -ヒドロキシイノン **12** に対して塩基性条件での環化反応を適用したところ、塩基性条件では環化反応は進行するものの脱水反応が進行しなかった。そこで種々の検討を行った結果、塩化リチウム存在下で γ -ヒドロキシイノン β 位へのメトキシドの付加を行い、酸性条件で環化及び脱水反応を進行させることで、望みのメトキシフラン **13** を得ることに成功した。次に、13員環の構築を行った。ジエン **13** を用いて閉環メタセシス反応の検討を行ったところ、Grubbs 第1世代触媒を用いた際に低収率ながら目的の反応が進行した。本閉環メタセシス反応は、非常にひずみの大きな13員環を構築することを目的としているため二量体の生成が問題であったが、反応溶液の濃度を0.1 mMと低濃度に設定することで、分子内反応を優先させることに成功した。化合物 **14** は精製時に損壊しやすいため、この段階では単離せず、続く水素添加反応を行い、化合物 **15** を得た。最後に、アザフルベンへの変換について検討を行った。検討の結果、岩井はメタノール中でマグネシウムを作用させたところ、ベンゼンスルホニル基の除去が進行し、ピロール **16** が得ることに成功した。さらに、ピロール **16** はDDQ酸化を行うことにより(+)-Roseophilin (**1**)へ変換できるという知見があるため、DDQを用いて **16** を酸化することで、(+)-Roseophilin (**1**)への変換を達成した。

Scheme 2



以上、岩井は(+)-Roseophilinの効率的かつ立体選択的な新規合成法を確立した。岩井が確立した合成経路は、これまで報告された(+)-Roseophilinの合成ルートではほとんど言及の無かった複素環ユニットに主眼を置いたものであり、複素環骨格を有する天然物の合成において有益な知見をもたらしたと言える。この成果は薬学研究に寄与するところ大であり、博士(薬学)の学位を授与するに値するものと認めた。